Untersuchungen über die rektale Resorption von Prednison

von

Helmut Fleischhauer

aus Pfreimd

1966

1967 № 57

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE REKTALE RESORPTION VON PREDNISON

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
ERLANGUNG der DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
zu ERLANGEN-NÜRNBERG

Vorgelegt von
Helmut Fleischhauer
Pfreimd

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. Günther OBER
Referent: Professor Dr. med. Norbert HENNING

Tag der mündlichen Prüfung: 19. November 1966

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0056

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung..... 1- 2

Methodik und Kasuistik..... 3- 4

Tabellen..... 10-19

Abbildungen..... 20-27

Ergebnisse..... 5- 7

Diskussion..... 8- 9

Literatur..... 28-31

Zusammenfassung..... 32

Untersuchungen über die rektale Resorption von Prednison.

Einleitung.

Während man früher annahm, dass Glucocorticoide bei rektaler Anwendung, z. B. im Rahmen der Behandlung einer Colitis ulcerosa (3, 12, 17, 18, 19, 20, 21) nur lokale Effekte entfalten, haben neuere Untersuchungen den Nachweis erbracht, dass Cortisonderivate rektal resorbiert werden (29, 30, 33).

Die rektale Resorption dieser Substanzen zeigt allerdings eine Abhängigkeit sowohl vom Typ des applizierten Glucocorticoids als auch insbesondere von der Art des jeweiligen C_{21} - Esters. Ähnlich wie bei anderen Applikationsformen werden Na - Hemisukzinate, Monophosphate und Diäthylaminoazetate wesentlich rascher resorbiert als die entsprechenden C_{21} - freien Alkohole, Azetate oder Depot - Ester (13, 14).

Es tauchte nun die Frage auf, in welchem Ausmass Prednison, das bereits seit längerer Zeit in handelsüblicher Form als Suppositorien zur Verfügung steht, resorbiert wird und insbesondere, ob und in welchen Mengen dieses Cortisonderivat im Harn auftaucht. Wegen der empfindlichen Methodik wurde für die Beurteilung dieser Fragestellung die Dünnschichtchromatographie angewandt. Ergänzend sollte geprüft werden, ob eventuell Metaboliten des Prednison im Harn erscheinen (1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 13, 14, 15, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 33), die sich von denen nach oraler Medikation unterscheiden.

Derartige Untersuchungen schienen auch insofern gerechtfertigt, als die allgemeinen Nebenwirkungen, insbesondere einer Langzeittherapie mit Glucocorticoiden, nach rektaler Gabe geringer waren als nach der oralen. Ähnliches trifft auch für andere Medikamente, so z. B. das Indomethazin, zu, dessen Nebenwirkungen auf den Magendarmkanal nach rektaler Anwendung höherer Dosen wesentlich geringer waren als nach oraler (31).

Methodik und Kasuistik

Die Resorptionsversuche mit Prednisonsuppositorien erfolgten bei insgesamt 27 stoffwechselgesunden Versuchspersonen (17 Männer, 10 Frauen im Alter von 17 bis 53 Jahren). Der Harn wurde folgendermaßen fraktioniert gesammelt: 0-1, 1-2, 2-3, 3-6, 6-12 und 12-24 Stunden nach Versuchsbeginn. Der Belastung ging eine Sammelperiode von 6 Stunden für die Leerwertharnkontrolle voraus. Die Versuchspersonen erhielten je 30, 60 und 90 mg Prednison [+] C_{21}- freier Alkohol rektal. Sämtliche Harnportionen wurden auf ihren Gehalt an neutralen 17 - Ketosteroiden nach der Methode von ZIMMERMANN modifiziert nach DREKTER, WALTER und 17 - ketogenen Steroiden nach der Methode von NORYMBERSKI modifiziert nach WALTER (11, 26, 32, 34) untersucht. Bei 20 Versuchspersonen wurden ausserdem qualitative und semiquantitative Kontrollen mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie vorgenommen, wobei sowohl die Ausscheidung des Prednisons selbst als auch seiner evtl. Metaboliten berücksichtigt wurde.

Für die Dünnschichtchromatographie kam das von STAHL angegebene Originalverfahren zur Anwendung (16). Bei diesen Versuchen erfolgte die Extraktion der nicht enzymatisch vorbehandelten und der mit ß-Glucuronidase und Arylsulfatase [++] hydrolysierten Harne mit je 3 Vol. Äthyläther.

[+] "Rectodelt", Firma Trommsdorf, Aachen

[++] Firma Boehringer, Mannheim

Auf Grund der angewandten kombinierten enzymatischen Hydrolyse wurde eine optimale Ausbeute von Konjugaten ermöglicht. Die Extrakte nach und ohne Hydrolyse wurden auf den jeweils gleichen Platten aufgetragen, und zwar gelöst in Äthylalkohol. Als Fließmittel wurde u.a. $C Cl_4 : CH_3OH = 8:2$ verwendet. Zur Farbreaktion diente 35 %ige o-Phosphorsäure, anschliessend Phosphormolybdänsäure. Nach dem $H_3 PO_4$ - Spray erfolgte die Auswertung zunächst mit Hilfe der „Original Hanau " - Lampe „Fluotest", wobei die DC - Platten unter langwelligem, kurzwelligem und gemischtem UV - Licht betrachtet wurden. Die unterste Nachweisgrenze lag bei 0,10 ug für Prednison. Die Dokumentation erfolgte mit Hilfe der Farbfotografie (Negativ Film "Agfa" CN 14). Die Farbfilme wurden selbst entwickelt.

Ergebnisse.

Der Einfluß von 30 mg Prednison rektal auf die Ausscheidung der neutralen 17 - Ketosteroide, der 17 - ketogenen Steroide sowie des Prednison im Harn ist in der Tabelle 1 bzw. in der Abb. 1 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse einer Belastung mit 60 und 90 mg Prednison wurden in den Tabellen 2 und 3 bzw. in den Abbildungen 2 und 3 zusammengefasst.

Es zeigte sich hierbei, dass die Ausscheidung neutraler 17 - Ketosteroide nach Gabe von 30 und 60 mg Prednison rektal im Mittel gleichblieb. Gegenüber der Kontrolle ergab sich innerhalb der ersten 12 Stunden ein Anstieg von 40 bis 70 %, während im zweiten 12 - Stunden - Sammelabschnitt keine Erhöhung der Ausscheidung an neutralen 17 - Ketosteroiden festzustellen war. Nach 90 mg kam es im 4. Sammelabschnitt (3 - 6 Std.) zu einem Anstieg der neutralen 17 - Ketosteroide im Harn, der auch noch im Nachtharn in geringerer Höhe nachweisbar war. Bei dieser Dosierung betrug der prozentuale Anstieg gegenüber der Leerwertkontrolle während der ersten 12 Stunden nach Versuchsbeginn 145 % und im zweiten 12- Stunden - Sammelabschnitt 97 %.

Die Elimination von 17 - ketogenen Steroiden blieb nach Applikation von 30 mg Prednison rektal im Mittel unbeeinflusst. Nach Medikation von 60 mg Prednison rektal kam es zu einem Anstieg der 17 - ketogenen Steroide im Zeitraum von 3 - 12 Stunden nach Versuchsbeginn um 1, 043 mg gegenüber der 30 mg - Versuchsgruppe, der bezogen auf die erste Tageshälfte einen Anstieg von 105 % gegenüber der Leerwertkontrolle bedeutete. Danach wurden in der zweiten Tageshälfte im Mittel 97 % mehr an 17 - ketogenen Steroiden ausgeschieden als bei der entsprechenden Leerwertkontrolle. Gegenüber der ersten Versuchsgruppe ließ sich kein er-

heblicher prozentualer Anstieg der 17 - ketogenen Steroide in der zweiten Tageshälfte erkennen. Nach Applikation von 90 mg Prednison rektal erfolgte in der Sammelperiode von 3 - 6 Stunden nach Versuchsbeginn eine Zunahme der Elimination von 17 - ketogenen Steroiden von 0, 048 mg bei der 30 mg - Versuchsgruppe auf 0, 729 mg und während der sich anschliessenden 6-Stunden - Periode um weitere 8 %. 12 bis 24 Stunden nach Versuchsbeginn lag die Ausscheidung an 17 - ketogenen Steroiden im Mittel 1, 421 mg über der nach Applikation von 30 und 1, 288 mg über der von 60 mg Prednison rektal. Verglichen mit der Leerwertkontrolle ist diesin der zweiten Tageshälfte ein Anstieg der 17 - ketogenen Steroide von 97 %.

Auf Grund der dünnschichtchromatographischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Prednison nach rektaler Applikation unverändert im Harn wiedergefunden wird (vergl. Abb. 5, 6, 7, 8). Ausserdem traten Metaboliten in wechselnder Menge im Harn auf (siehe Abb. 5, 7). So verhielt sich ein Stoffwechselprodukt des Prednisons dünnschichtchromatographisch und färberisch wie Prednison - Azetat und ein weiteres wie Prednisolon - C_{21}- freier Alkohol. Das Auftreten weiterer Stoffwechselprodukte konnte wahrscheinlich gemacht werden. Ihre Charakterisierung geht aus der Tabelle 4 hervor.

Es fiel auf, dass trotz positiven dünnschichtchromatographischen Nachweises von Prednison und seinen Metaboliten die 17 - ketogenen Steroide häufig sehr niedrige Werte gezeigt haben. Solche differente Werte beruhen im wesentlichen auf der unterschiedlichen Umwandlung von C_{21}-Steroiden in 17 - Ketosteroide. Damit zeigt sich erneut der besondere Wert der dünnschichtchromatographischen Methodik für die Bearbeitung derartiger Problemstellungen. So fand sich bei den vergleichenden dünnschichtchromatographischen Testen vor und nach Fermenthydrolyse eine deutlich vermehrte Ausbeute nach der enzymatischen Hydrolyse,

insbesondere für das Prednison und für nicht näher definierte Metaboliten. Hieraus darf geschlossen werden, dass auch die synthetischen Glucocorticoide vorwiegend in konjugierter Form zur Ausscheidung gelangen.

Diskussion

Die vorliegenden Prüfungsergebnisse haben gezeigt, daß neben anderen Glucocorticoiden Prednison nach rektaler Applikation grundsätzlich resorbiert wird. Frühere orientierende Untersuchungen finden damit eine weitere Bestätigung (22). Für die Resorption eines Glucocorticoids ist somit eine bestimmte Veresterung an C_{21} mit Förderung der Wasserlöslichkeit nicht unbedingt erforderlich. Sowohl die Bestimmung der 17-Keto-Steroide bzw. der 17 - ketogenen Steroide als auch die dünnschichtchromatographischen Befunde weisen jedoch darauf hin, daß von den applizierten Prednisondosen im Einzelfall unterschiedliche Mengen im Harn zur Ausscheidung gelangen. Die prozentuale Elimination nach höheren Dosen ist hierbei geringer als nach niedrigeren, worauf bereits früher hingewiesen wurde (22). Die dünnschichtchromatographisch erfaßte Elimination verschiedener Metaboliten liefert ferner Hinweise dafür, daß die Metabolisierung auch bei rektaler Applikation von Prednison ähnlich abzulaufen scheint wie nach oraler Anwendung (4, 13, 27, 30, 28, 33, 5, 6, 7, 8, 14, 15, 23, 24, 25). Prednison und der größte Teil seiner Stoffwechselprodukte werden offenbar in gebundener Form ausgeschieden, wie der Vergleich der ohne Vorbehandlung extrahierten Harne mit denen nach ß-Glucuronidase - und Arylsulfatase - Hydrolyse erkennen ließ.

Die Umwandlung von Prednison in Prednisolon ist schon länger bekannt (1, 2, 5, 6, 7, 9, 15, 23, 24, 25, 29). Auch die vorliegenden Befunde bieten hierfür weitere Hinweise. Es steht ferner zu erwarten, daß auch weitere Metaboliten wie z.B. das Tetrahydro - Prednison und -Prednisolon sowie Cortisol und Cortol ausgeschieden wurden. Da jedoch die Umwandlung von Prednison zu Cortison ebenso wie die von Prednisolon zu Cortisol nur in einem relativ geringen Prozentsatz stattfindet, dürften die gebildeten Mengen zu klein sein, um selbst mit empfindlichen Verfahren wie der Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden zu können.
Schließlich darf festgestellt werden, daß die rektale Applikationsweise

von Glucocorticoiden ihre Berechtigung gefunden hat, insbesondere dann, wenn wegen oraler Unverträglichkeit, bestehender Ulkus - Disposition oder anderen zu erwartenden Nebenwirkungen höhere Konzentrationen in den Resorptionsorganen des oberen Magen-Darmkanals unerwünscht sind. Darüber hinaus ist bei entsprechender Mitarbeit der Patienten auch eine Langzeittherapie möglich, wie wir sie selbst bei Nephrosen und Fällen der prim. chronischen Polyarthritis über die Dauer von 12 - 18 Monaten vorgenommen haben (siehe auch 14, p. 197-198).

TABELLE 1a 30 mg Prednison rektal HM = Harnmenge / SG = spez. Gewicht

VP	Alt. Jah.	Sex.	Gew. kg	Zyklus- Tag	Leerwert HM	SG	p_H	0 - 1 Std. HM	SG	p_H	1 - 2 Std. HM	SG	p_H	2 - 3 Std. HM	SG	p_H	3 - 6 Std. HM	SG	P_H	6 - 12 Std. HM	SG	p_H	12 - 24 Std. HM	SG	p_H	Summe der HM ohne Leerwert
1	24	♀	54	10.	43	1018	5	150	1008	5	145	1011	7	213	1008	7, 5	440	1008	7	200	1012	7	370	1020	5	1518
2	19	♀	62, 5	20.	105	1023	6	350	1005	7	510	1002	6	135	1008	6, 5	146	1017	7	350	1015	5	430	1020	5	1921
3	19	♀	46, 5	8.	290	1020	5	190	1006	5	258	1004	6	90	ø	5	230	1015	8	270	1021	5	275	1026	4	1313
4	19	♀	60	7.	120	1030	4, 5	12	ø	4, 5	325	1004	5	114	1007	5	355	1014	7	400	1016	5, 5	148	1030	4, 5	1354
5	17	♀	66	7.	50	ø	7	78	ø	6, 5	470	1003	6	195	1007	7	156	1020	8	160	1029	9	445	1014	5	1504
Summe d. Einzelwerte					608			780			1708			747			1327			1380			1668			7610
Mittelwert					121, 6	1023	5, 5	156	1006	5, 5	341, 6	1005	6	149, 4	1008	6	265, 4	1015	7	276	1018	6	333, 6	1022	4, 5	1522

TABELLE 1b 30 mg Prednison rektal KS= Ketosteroide /kg. S = ketogene Steroide / Mengen in mg

VP	Leerwert 17 KS	Leerwert 17kg.S	0 - 1 Std. 17 KS	0 - 1 Std. 17kg.S	1 - 2 Std. 17 KS	1 - 2 Std. 17kg.S	2 - 3 Std. 17 KS	2 - 3 Std. 17kg.S	3 - 6 Std. 17 KS	3 - 6 Std. 17kg.S	6 - 12 Std. 17 KS	6 - 12 Std. 17kg.S	12 - 24 Std. 17 KS	12 - 24 Std. 17kg.S	Summe ohne Leerwert	
1	0, 280	0, 228	0, 426	0, 059	0, 380	0, 067	0, 338	0	0, 726	0, 063	0, 519	0	2, 478	0	4, 867	0, 189
2	1, 407	0, 615	0, 371	0	0, 247	0	0, 468	0, 289	0, 503	0, 005	1, 125	0	1, 807	0	4, 521	0, 294
3	0, 810	0, 084	0, 262	0	0, 234	0, 052	0, 251	0, 017	0, 463	0, 104	0, 585	0, 167	0, 622	0	2, 417	0, 340
4	1, 499	0, 586	0, 573	0, 304	2, 401	0, 768	0, 278	0	0, 572	0	0, 794	0	0, 948	0, 435	5, 566	1, 507
5	0, 397	0	0, 410	0, 160	0, 264	0	0, 277	0. 044	0, 555	0, 071	0, 865	0, 042	0. 645	0	3, 016	0, 317
	4, 393	1, 513	2, 042	0, 523	3, 526	0, 887	1, 612	0, 350	2, 819	0. 243	3, 888	0, 209	6, 500	0, 435	20, 387	2, 447
	= Summe der Einzelwerte															
	0, 8786	0, 3026	0, 4084	0, 1046	0, 7052	0, 1774	0, 3224	0, 070	0, 5638	0. 0486	0, 7776	0, 0418	1, 300	0, 087	4, 0774	0, 5294
	= Mittelwert															

TABELLE 1c Semiquantitative Auswertung der Prednison-Ausscheidung im Harn nach rektaler Applikation von 30 mg Prednison.

Mengen in mg $R_{St} = \frac{\text{Entfernung des Analysensubstanzflecks vom Start}}{\text{Entfernung des Standardsubstanzflecks (Prednison) vom Start}}$

	0 - 1 Std.		1 - 2 Std.		2 - 3 Std.		3 - 6 Std.		6 - 12 Std.		12 - 24 Std.	
VP	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$ Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$ Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$ Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$ Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$ Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$ Menge
1	-	-	-	-	blgr	$\frac{1,03}{33}$ 0,530	blgr	$\frac{1,03}{33}$ 0,660	blgr	$\frac{1,03}{32}$ 0,132	blgr	$\frac{1,01}{32}$ 0,036
2	Unsicher wegen unscharfer Trennung											
3	Unsicher wegen unscharfer Trennung											
4	-	-	-	-	blgr	$\frac{0,97}{28}$ 0,045	blgr	$\frac{0,97}{28}$ 0,134	blgr	$\frac{0,97}{27}$ 0,160	blgr	$\frac{0,97}{26}$ 0,148
5	Unsicher wegen unscharfer Trennung											

Mittelwert der ausgeschiedenen Prednison-Mengen 0, 922 mg

TABELLE a 60 mg Prednison rektal HM = Harnmenge / SG = spez. Gewicht

VP	Alt. Jah.	Sex.	Gew. kg	Zyklus-Tag	Leerwert HM	SG	pH	0 HM	1 Std. SG	pH	1 - 2 Std. HM	SG	pH	2 - 3 Std. HM	SG	pH	3 - 6 Std. HM	SG	pH	6 - 12 Std. HM	SG	pH	12 - 24 Std. HM	SG	pH	Summe der HM ohne Leerwert
6	23	♀	52	25.	62	Ø	5	200	1006	5	900	1003	6	360	1005	7	145	1021	6	280	1030	6,5	206	1030	5,5	2091
7	28	♀	64	4.	155	1007	4	68	Ø	4,5	175	1005	5	210	1006	4,5	215	1013	6,5	350	1013	5	640	1012	5	1658
8	20	♂	75	-	500	Ø	Ø	120	Ø	Ø	500	Ø	Ø	120	Ø	Ø	550	Ø	Ø	200	Ø	Ø	1240	Ø	Ø	2730
9	20	♂	70	-	150	Ø	Ø	130	Ø	Ø	590	Ø	Ø	420	Ø	Ø	900	Ø	Ø	800	Ø	Ø	600	Ø	Ø	3440
10	19	♀	64	15.	160	1006	5	76	Ø	4,5	200	1007	5	136	1009	5	426	1009	7	106	1020	6	430	1024	5,5	1374
11	26	♀	56	11.	56	Ø	7,5	170	1003	7	72	Ø	7	210	1006	6	305	1012	7	146	1028	5	320	1028	4,5	1223
12	32	♀	64	10.	76	Ø	5	145	1014	5	40	Ø	5	350	1004	6	156	1017	7,5	200	1027	7	560	1013	6	1451
13	23	♂	82	-	120	Ø	Ø	400	1004	Ø	190	1005	Ø	285	1004	Ø	1230	1003	Ø	Keine Diurese			1030	1016	Ø	3135
14	28	♂	90	-	29	Ø	Ø	60	Ø	Ø	55	Ø	Ø	70	Ø	Ø	225	Ø	Ø	575	Ø	Ø	900	Ø	Ø	1885
15	38	♂	82	-	270	1020	4	62	Ø	4,5	62	Ø	4,5	125	Ø	5	75	Ø	5	25	Ø	4,5	260	1022	4	609
16	39	♂	73	-	68	Ø	6	114	1012	4,5	140	1008	5	650	1008	6	700	1006	6	900	1006	5	750	1010	4,5	3254
17	53	♂	77	-	210	1015	5	195	1014	5	entfällt			240	1015	5	458	1023	6	120	1023	4,5	315	1020	4,5	1328
Summe der Einzelwerte					1865			1740			2924			3176			5385			3702			7251			24178
Mittelwert					155			145			243, 6			264. 6			448, 7			308, 5			604, 2			2014, 8

TABELLE 2b 60 mg Prednison rektal KS = Ketosteroide /kg.S = ketogene Steroide / Mengen in mg

VP	Leerwert 17 KS	Leerwert 17 kg.S	0 - 1 Std. 17 KS	0 - 1 Std. 17kg.S	1 - 2 Std. 17 KS	1 - 2 Std. 17kg.S	2 - 3 Std. 17 KS	2 - 3 Std. 17kg.S	3 - 6 Std. 17 KS	3 - 6 Std. 17kg.S	6 - 12 Std. 17 KS	6 - 12 Std. 17kg.S	12 - 24 Std. 17 KS	12 - 24 Std. 17kg.S	Summe ohne Leerwert 17 KS	Summe ohne Leerwert 17kg.S
6	0,2521	0,228	0,315	0	0,473	0	0,269	0,083	0,767	0,376	1,542	0	1,370	0	4,736	0,459
7	0,381	0,126	0,282	0,030	0,267	0,005	0,306	0	0,473	0,132	0,572	0,297	0,981	0,015	2,881	0,479
8	1,940	1,306	0,496	0,156	0,685	0,162	0,497	0,427	1,295	1,479	1,517	0,256	2,931	0	7,421	1,480
9	0,662	0,035	0,433	0,038	1,406	0,047	0,281	0,762	1,046	4,716	1,009	3,719	2,222	2,202	6,397	11,484
10	0,196	0,028	0,176	0,113	0,118	0,054	0,189	0,046	0,329	0,143	0,283	0,333	0,657	0,094	1,752	0,783
11	0,271	0,147	0,232	0,043	0,219	0,214	0,233	0,143	0,765	0,153	0,999	0,482	1,551	0	3,999	1,035
12	0,419	0	0,417	0,411	0,288	0	0,742	0	0,360	0	0,559	0,932	0,785	0,049	3,151	1,392
13	0,742	0	0,173	0,092	0,153	0,057	0,184	0,330	0,470	0,017	keine Diurese		0,860	0	1,780	0,496
14	0,281	0,283	0,392	0,629	0,234	0,806	0,284	0,190	0,349	0,111	0,435	0,018	1,021	0,114	2,715	1,868
15	0,830	0	0,312	0,231	0,288	0,139	0,430	0,055	0,420	0	0,190	0,145	1,080	0	2,720	0,570
16	0,339	0.030	0,375	0	0,196	0,037	0,341	0,009	0,310	0,050	0,390	0,153	0,957	0,142	2,569	0,391
17	0,534	0	0,440	0	Keine Diurese		0,426	0	0,8719	0	0,325	0,101	0,436	0,025	2,371	0,126
	7,116	2,183	4,043	1,743	4,327	1,521	4,182	2,045	7,303	7,177	7,821	6,436	14,851	2,641	42,490	20,563
	= Summe der Einzelwerte															
	0,593	0,1819	0,3369	0,14525	0,36058	0,12675	0,3485	0,17046	0,6085	0,59808	0,65175	0,53633	1,2375	0,22008	3,540	1.713
	= Mittelwert															

TABELLE 2c Semiquantitative Auswertung der Prednison-Ausscheidung nach rektaler Applikation von 60 mg Prednison.

	0 - 1 Std.			1 - 2 Std.			2 - 3 Std.			3 - 6 Std.			6 - 12 Std.			6 - 12 Std. - 24 Std.		
		$\frac{R_{St}}{}$			$\frac{R_{St}}{}$			$\frac{R_{St}}{}$			$\frac{R_{St}}{}$			$\frac{R_{St}}{}$			$\frac{R_{St}}{}$	
VP	Farbe	Rfx100	Menge	Farbe	Rfx100	Menge	Farbe	Rfx100	Menge	Farbe	Rfx100	Menge	Farbe	Rfx100	Menge	Farbe	Rfx100	Menge
6	-	-	-	-	-	-	blgr	1,01 / 41	0,720	blgr	1,03 / 42	0,288	blgr	1,00 / 42	0,560	blgr	0,98 / 41	0,618
7	-	-	-	blgr	1,07 / 38	0,090	blgr	1,07 / 38	0,144	blgr	1,03 / 37	0,072	blgr	1,00 / 36	0,560	blgr	0,98 / 35	0,206
10	Unsicher wegen unscharfer Trennung.																	
11	-	-	--	blgr	0,94 / 30	0,019	blgr	0,94 / 30	0,028	blgr	0,96 / 31	0,202	blgr	0,98 / 32	0,730	blgr	0,98 / 32	0,212
12	Unsicher wegen unscharfer Trennung.																	
15	blgr	26	0,082	blgr	0,97 / 26	0,082	blgr	0,95 / 26	0,200	blgr	0,90 / 26	0,500	blgr	0,92 / 25	0,500	blgr	1,00 / 38	0,090

Mittelwert der ausgeschiedenen Prednison-Mengen 1,275

TABELLE 3a 90 mg Prednison HM = Harnmenge

VP	Alter Jahre	Sex.	Gew. kg	Leerwert HM	0 - 1 Std. HM	1 - 2 Std. HM	2 - 3 Std. HM	3 - 6 Std. HM	6 - 12 Std. HM	12 - 24 Std. HM	Summe der HM ohne Leerwert
18	30	♂	83	380	45	72	200	480	230	550	1577
19	38	♂	75	370	250	410	330	960	1500	1020	4470
20	38	♂	84	750	240	320	390	400	620	480	2450
21	25	♂	70	200	74	360	230	380	240	2800	3584
22	34	♂	75	65	270	660	340	465	310	250	2295
23	27	♂	80	280	70	175	750	770	194	265	2044
24	24	♂	90	50	240	315	380	205	430	620	2190
25	30	♂	80	270	265	620	400	600	480	410	2775
26	30	♂	75	90	70	400	400	300	130	210	1510
27	30	♂	83	100	48	50	164	310	355	225	1184
		♀									
Summed. Einzelwerte				2555	1572	3382	3404	4870	4489	6330	24079
Mittelwert				255, 5	157, 2	338, 2	340, 4	487	448, 9	633	2407, 9

TABELLE 3b 90 mg Prednison rektal KS = Ketosteroide / kg. S = ketogene Steroide / Mengen in mg

VP	Leerwert 17 KS	Leerwert 17kg. S	0 - 1 Std. 17 KS	0 - 1 Std. 17kg. S	1 - 2 Std. 17 KS	1 - 2 Std. 17kg. S	2 - 3 Std. 17 KS	2 - 3 Std. 17kg. S	3 - 6 Std. 17 KS	3 - 6 Std. 17kg. S	6 - 12 Std. 17 KS	6 - 12 Std. 17kg. S	12 - 24 Std. 17 KS	12 - 24 Std. 17kg. S	Summe ohne Leerwert 17 KS	Summe ohne Leerwert 17kg. S
18	1,580	3,922	0,669	0,129	0,692	0,627	0,111	0,067	2,213	0,948	1,931	2,702	4,908	7,444	10,524	12,917
19	0,977	0,043	0,502	0,335	0,703	0.549	0,715	0,299	2,591	2,421	3,398	1,182	2,351	1,708	10,260	6,494
20	2,438	1.049	0,629	0,246	0,656	0.687	1,030	0,391	0,827	0,804	3,970	0,244	3,102	0,766	10,214	3,138
21	1.162	0,359	0,214	0,043	0,482	0,809	0,435	0,507	0,853	0,891	0.965	0,534	3,172	4,304	6,121	7,088
22	0,417	0,392	0,489	0	0,354	0	0,141	0,003	0,451	0	1,580	0	1,513	0	4,528	0,003
23	1.927	0	0,538	0	0,385	0	0,421	0,016	0,872	0	0,840	0	1,410	0	4,466	0,016
24	0,259	0,150	0,432	0	0,405	0,067	0,335	0,090	0,407	0,175	0,630	0	2,809	0,161	5,008	0,493
25	0,374	0,240	0,332	0,239	0,175	0,235	0,169	0,127	0,624	0,582	0,889	0,794	0,746	0	2,935	1,977
26	0,612	0,005	0,461	0,289	0,559	0,560	0,504	0,552	0,928	0,473	0,809	0,349	1,440	0,604	4,701	2,827
27	0,670	0,480	0,468	0	0,394	0,003	0,342	0,040	0,827	0	0,807	0,326	0,709	0,099	3,547	0,468
	9,786	6,640	4,734	1,281	4,805	3,537	4,193	2,092	10,593	7,294	15,819	6,131	22,160	15,086	62,304	35,421
	= Summe der Einzelwerte															
	0,9786	0,664	0,4734	0,1281	0,4805	0,3537	0,4193	0.2092	1,0593	0,7294	1,5819	0,6131	2,2160	1,5086	6,2304	3,5421
	= Mittelwert															

TABELLE 3c Semiquantitative Auswertung der Prednison-Ausscheidung nach rektaler Applikation von 90 mg Prednison
Mengen in mg

	0 - 1 Std.			1 - 2 Std.			2 - 3 Std.			3 - 6 Std.			6 - 12 Std.			12 - 24 Std.		
VP	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$	Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$	Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$	Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$	Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$	Menge	Farbe	$\frac{R_{St}}{Rfx100}$	Menge
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	blgr	$\frac{1,02}{}$	0,620	blgr	$\frac{1,02}{}$	2,000
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	blgr	$\frac{1,01}{46}$	0,820	blgr	$\frac{1,01}{46}$	0,860	blgr	$\frac{1,01}{46}$	1,240
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	blgr	$\frac{0,84}{26}$	0,062	blgr	$\frac{0,89}{26}$	0,142	blgr	$\frac{0,91}{27}$	0,450

Mittelwert der ausgeschiedenen Prednison-Mengen = 2,064 mg.

TABELLE 4 Dünnschichtchromatographisch erfasste Metaboliten des Prednison im Harn nach Applikation von 30 mg (VP 1-5), 60 mg (VP 6-17) und 90 mg (VP 22-27) Prednison rektal.

a= Prednisolon b und c = andere Derivate einschliesslich des Prednison-Azetats.

	0 - 1 Std.			1 - 2 Std.			2 - 3 Std.			3 - 6 Std.			6 - 12 Std.			12 - 24 Std.		
VP	Farbe	R_{St}	Menge	Farbe	R_{St}	Menge	Farbe	R_{St}	Menge	Farbe	R_{St}	Menge	Farbe	R_{St}	Menge	Farbe	R_{St}	Menge
1a	-	-	-	gelb	0, 98	0, 048	gelb	0, 96	0, 021	gelb	0, 905	0, 044	gelb	0, 94	0, 013	gelb	0, 91	0, 003
b	-	-	-	-	-	-	blau	0, 92	ø	blau	0, 92	ø	blau	0, 918	ø	blau	0, 865	ø
2b	-	-	-	-	-	-	grbl	0, 935	ø	grbl	0, 935	ø	grbl	0, 951	ø	grbl	0, 951	ø
3a	-	-	-	-	-	-	rg	1, 08	0, 090	rg	1, 08	0, 116	rg	1, 04	0, 136	rg	1, 02	0, 068
5a	-	-	-	-	-	-	gelb	0, 96	0, 096	gelb	0, 960	0, 156	-	-	-	gelb	0, 96	Spur
b	-	-	-	-	-	-	blgr	0, 844	ø	blgr	0, 862	ø	blgr	0, 844	ø	blgr	0, 844	ø
6a	-	-	-	-	-	-	gelb	0, 95	0, 288	gelb	0, 95	0, 720	gelb	0, 95	0, 560	gelb	0, 95	0, 206
b	-	-	-	-	-	-	blau	0, 87	ø	blau	0, 87	ø	blau	0, 87	ø	blau	0, 87	ø
7a	-	-	-	gelb	0, 96	0, 086	gelb	0, 94	0, 084	gelb	0, 94	0, 142	gelb	0, 94	0, 174	gelb	0, 94	0, 128
b	-	-	-	blgr	0, 70	ø	blgr	0, 69	ø	blgr	0, 71	ø	blgr	0, 72	ø	blgr	0, 73	ø
10a	-	-	-	-	-	-	gelb	0, 90	0, 090	gelb	0, 92	0, 170	gelb	0, 92	0, 106	-	-	-
11a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	gelb	0, 93	0, 404	gelb	0, 93	0, 730	gelb	0, 93	1, 060
11b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	braun	0, 80	ø	braun	0, 81	-	braun	0, 81	-
c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	gelb	1, 31	ø	gelb	1, 31	-	gelb	1, 31	-
12a	-	-	-	gelb	0, 92	0, 048	-	-	-	-	-	-	braun	0, 95	0, 146	-	-	-
17b	blgr	1, 53	-	blgr	1, 53	ø	ø	ø	ø	blgr	1, 53	ø	blgr	1, 53	ø	blgr	1, 53	ø
22a	-	-	-	-	-	-	gelb	0, 95	0, 068	gelb	0, 95	0, 093	gelb	0, 95	0, 062	gelb	0, 95	Spur
b	-	-	-	-	-	-	grbl	0, 98	ø	grbl	0, 98	ø	grbl	0, 97	ø	grbl	0, 97	ø
c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	wgr	1, 15	ø	wgr	1, 15	ø
24b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	blgr	0, 98		blgr	0, 98		blgr	0, 98	
27b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	blgr	1, 46	ø	blgr	1, 45	ø	blgr	1, 43	ø

grbl = grünblau
blgr = blaugrün
rg = rotgelb

Mittelwert der Prednisolon-Ausscheidung VP 1 - 5 = 0, 263
Mittelwert der Prednisolon-Ausscheidung VP 6 - 17 = 1, 222
Mittelwert der Prednisolon-Ausscheidung VP 22 - 27 = 0, 223

ABBILDUNG 1 Graphische Auswertung der Tabelle 1 b

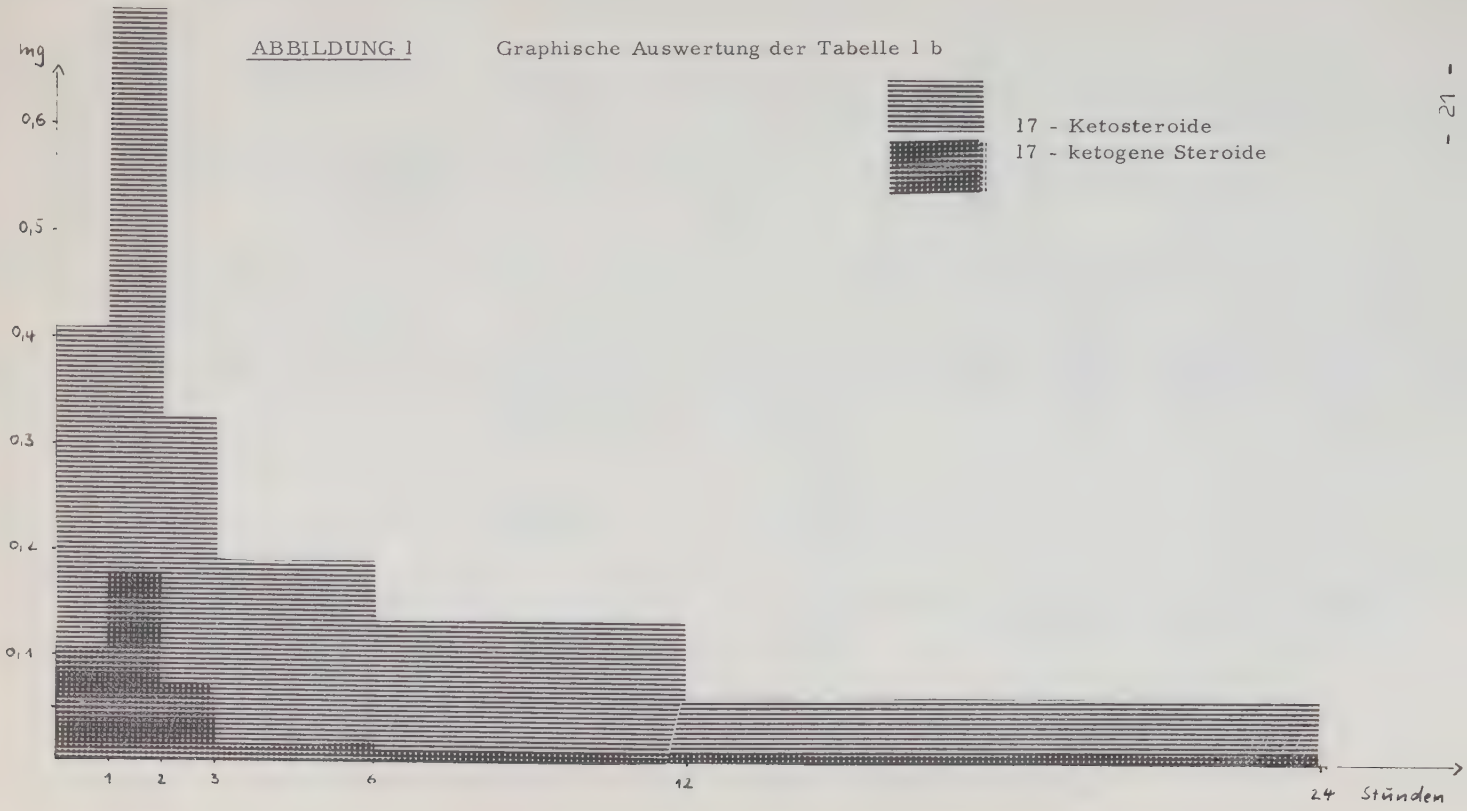


ABBILDUNG 2 Graphische Auswertung der Tabelle 2 b

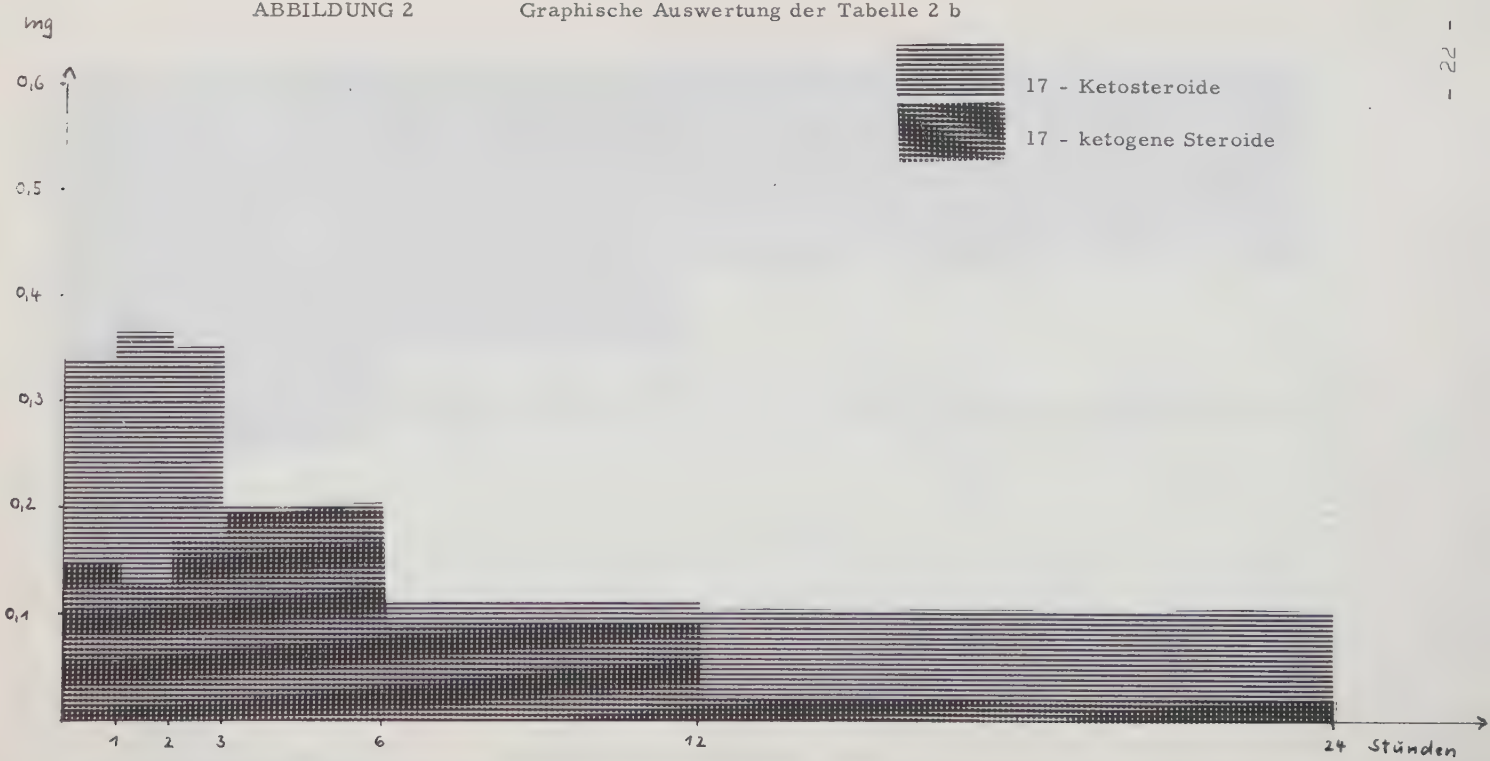


ABBILDUNG 3 Graphische Auswertung der Tabelle 3 b

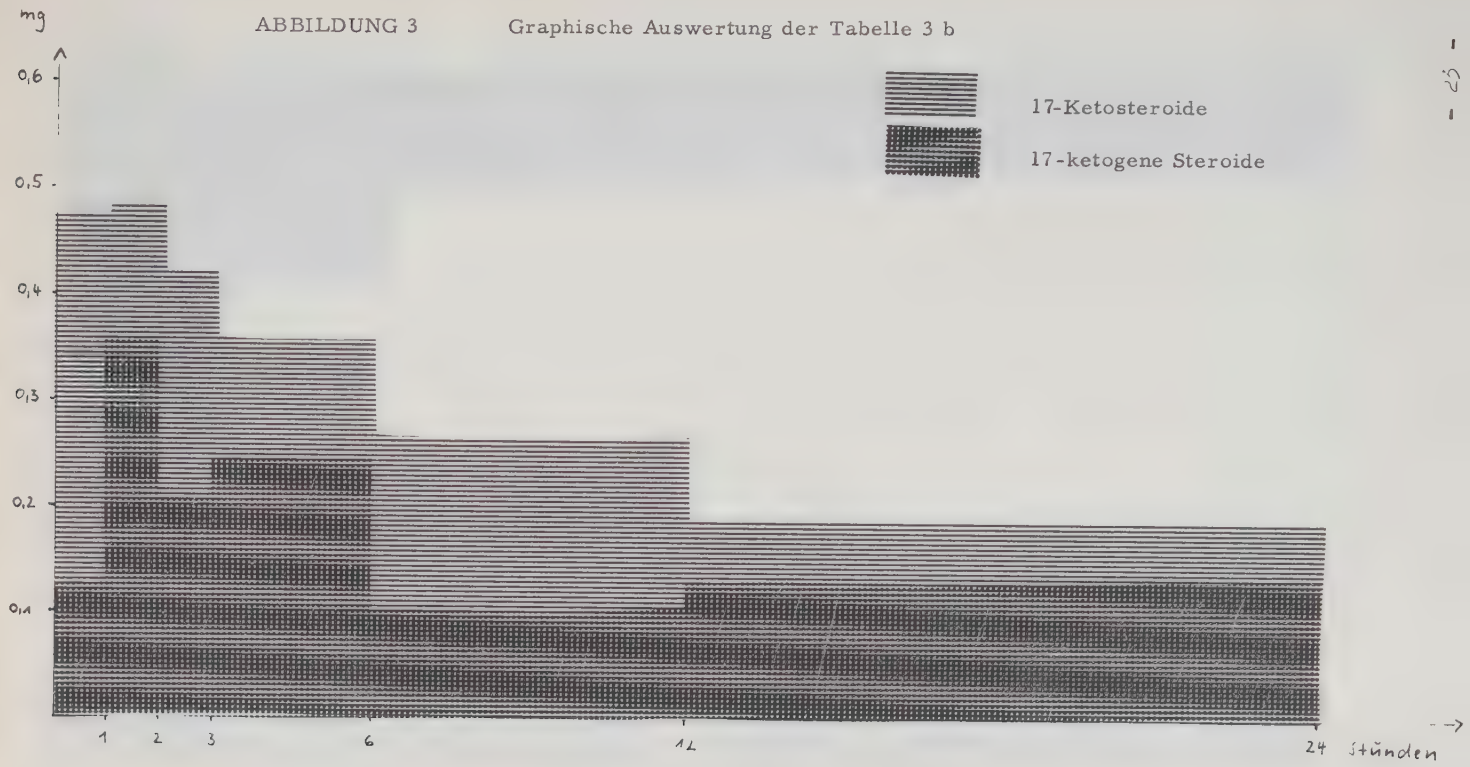
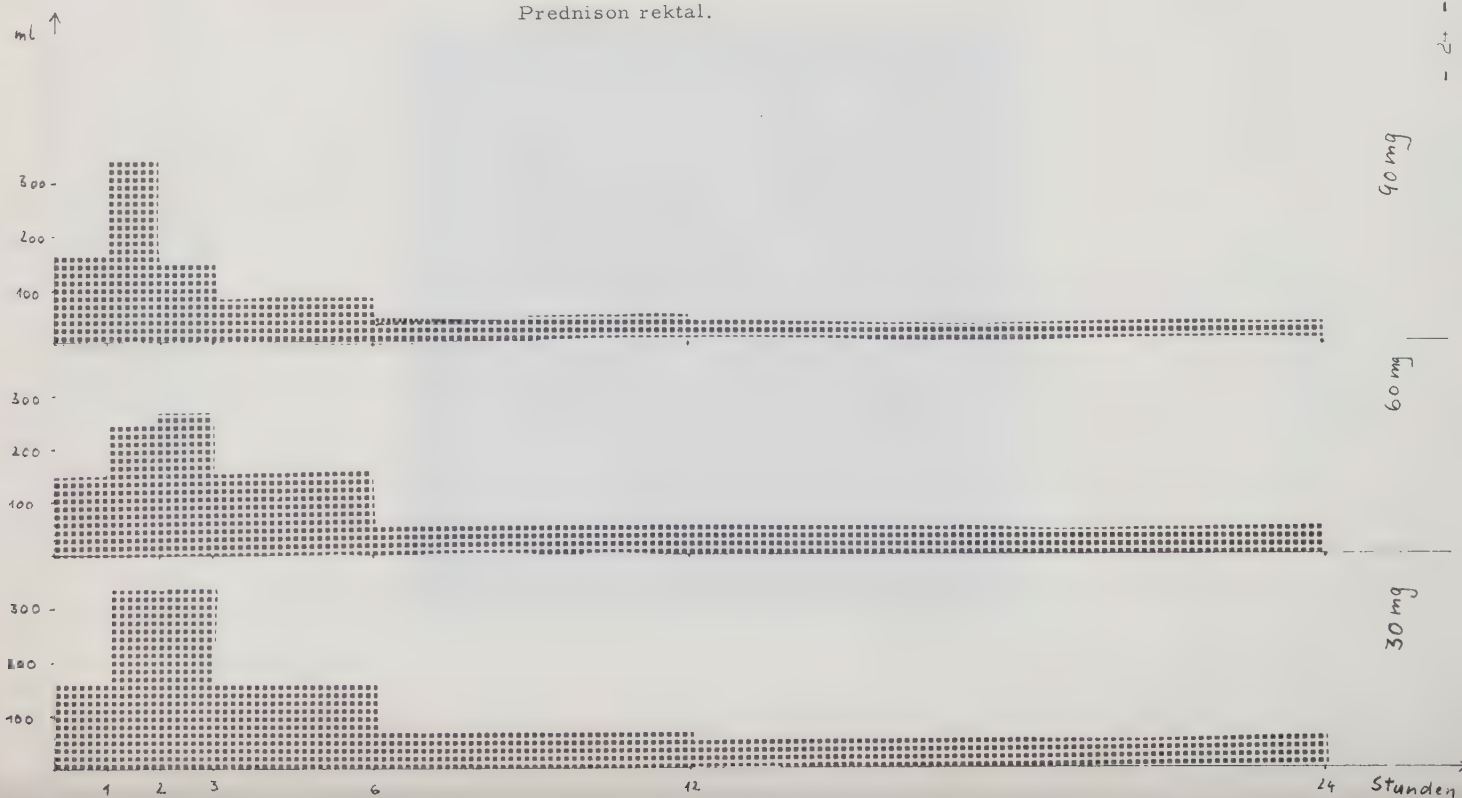


ABBILDUNG 4 Harnmenge nach Applikation von 30, 60 und 90 mg Prednison rektal.



Dünnschichtchromatogramm der Verdünnsperson 1.

K = Kontrollsubstanzen: K_1 = Prednison
K_2 = Prednison-Azetat
K_3 = Prednisolon
K_4 = Prednisolon-Azetat

o.H. = ohne Hydrolyse
m.H. = nach Hydrolyse mit β-Glucuronidase u. Aryl-sulfatase.

ABBILDUNG 5

Dünnschichtchromatogramm der Versuchsperson 4.

K= Kontrollsubstanzen: K_1 = Prednison
K_2 = Prednison-Azetat
K_3 = Prednisolon
K_4 = Prednisolon-Azetat

o.H. = ohne Hydrolyse
m. H. = nach Hydrolyse mit β-Glucuronidase u. Arylsulfatase

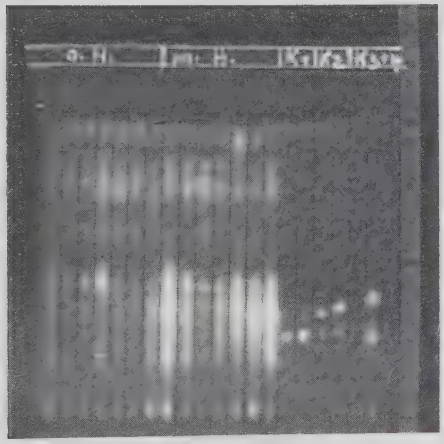


ABBILDUNG 6

Dünnschichtchromatogramm der Kreuchsperson 11.

K = Kontrollsubstanzen: K_1 = Prednison
K_2 = Prednison-Azetat
K_3 = Prednisolon
K_4 = Prednisolon-Azetat

o.H. = ohne Hydrolyse
m.H. = nach Hydrolyse mit β-Glucuronidase u. Arylsulfatase

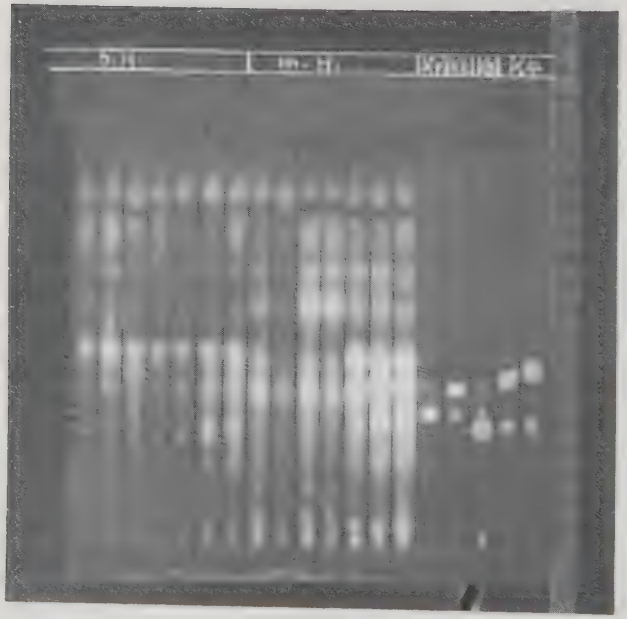


ABBILDUNG 7

Dünnschichtchromatogramm der Versuchsperson A5.

K = Kontrollsubstanten: K_1 = Prednison
K_2 = Prednison-Azetat
K_3 = Prednisolon
K_4 = Prednisolon-Azetat

o.H. = ohne Hydrolyse
m.H. = nach Hydrolyse mit β-Glucuronidase und Arylsulfatase

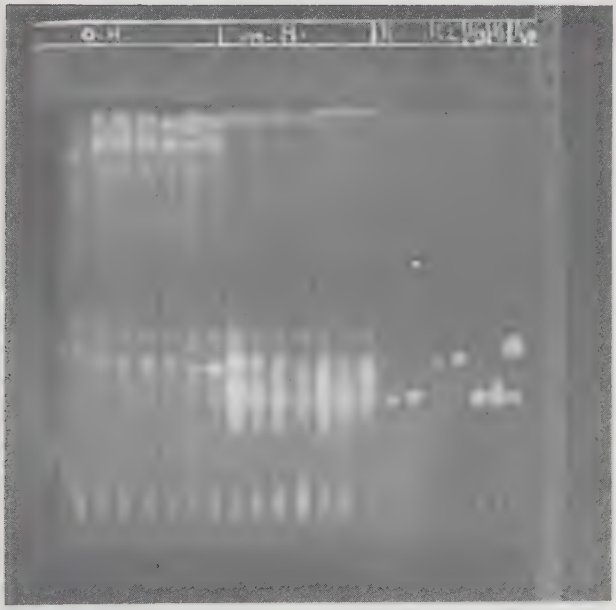


ABBILDUNG 8

Literaturverzeichnis.

(1) CASPI, E., and PECHET, M.M.:
The metabolism of 1-dehydro-steroids in man: isolation of 6 urinary products following the administration of 11ß, 17α, 21-trihydroxy - 1,4- pregnandiene - 3,20- dione.
Arch. Biochem. 68: 236 - 237 (1957)

(2) CASPI, E., and PECHET, M.M.:
Metabolism of 1-dehydrosteroids in man. I. Isolation of six urinary products after the administration of prednisolone.
J. Biol. Chem. 230 (2): 843-851 (1958)

(3) COLLINS, E.J., ARLINGTON, A.F., and NADOLSKI, E.B.:
Δ^1-hydrocortisone and hydrocortisone:plasma 17- hydroxycorticosteroid concentrations in the dog following oral and intravenous administration.
Proc. Soc. Exp. Biol. 93: 369 - 373 (1956)

(4) FUNK, F.W. und ZICHA, L.:
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über den Stoffwechsel des Prednisolon - und 6α - Na - Hemisuccinat.
Med. exp. 7:1 (1962

(5) GRAY, C.L., and BISCHOFF, F.:
Conversion of estrone to estradiol by mammalian red cells.
Am. J. Physiol. 180: 279-281 (1955)

(6) GRAY, C.H., GREEN, M.A.S., HOLNESS, N.J., and LUNNON, J.B.:
Urinary steroids after prednisone.
Lancet 2: 1067 (1955)

(7) GRAY, C.H., GREEN, M.A.S., HOLNESS, N.J., and LUNNON, J.B.:
Urinary metabolic products of prednisone and prednisolone.
J. Endocrin. 14: 146-154 (1956)

(8) HÜBENER, H.J., FUKUSHIMA, D.K., and GALLAGHER, T.F.:
Zit. bei 14, S. 145. Orig. Arb.: J. Biol. Chem. 220: 499 (1956)

(9) LAMEDICA, G., CORREALE, L., BONANNI, R.:
L'eliminazione degli steroidi a 21 C_4 -3 -chetonici e/o α -chetolici in corso di trattamento con prednisteroidi.
Fol. endocrinol. (Pisa) 10 (6) : 665-678 (1957)

(10) NEHER, R.:
Zitiert in: Documenta Geigy.
Wissenschaftl. Tabellen, Basel, 6. Aufl., S. 459
Orig. Arb.: Advanc. clin. Chem. 1. 127 (1958)

(11) NORYMBERSKI et al.:
Zitiert in: Documenta Geigy.
Wissenschaftl. Tabellen, Basel, 6. Aufl., S. 459
Orig. Arb.: Lancet 1: 1276 (1953)

(12) SCHEDL, H. P., and CLIFTON, J. A.:
Small intestinal absorption of steroids.
Gastroenterology 41: 491-499 (1961)

(13) SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L., FUNK, F. W. und ENGELHARDT, M.:
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Auftrennung von Steroidgemischen und die Ausscheidung intravenös applizierter Glucocorticoidester in Galle und Duodenalsaft.
Acta endocrinol. 43: 227-245 (1963)

(14) SCHEIFFARTH, F. und ZICHA, L.:
in Pathogenese und Therapie Allergischer Reaktionen.
Grundlagenforschung und Klinik Stuttgart 1966,
Ferdinand Enke Verlag. Hrsg. von G. FILIPP.

(15) SCHRIEFERS, H. und KORUS, W.:
Über die Kinetik des Stoffwechsels von Cortison, Prednison und 9α - Fluor -hydrocortison bei der Rattenleberperfusion.
Zeitschr. Physiol. Chem. 318: 239 - 250 (1960)

(16) STAHL, E.:
Ein Laboratoriumshandbuch.
Dünnschicht - Chromatographie Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962, Springer - Verlag

(17) TRUELOVE, S. C.:
Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone.
Brit. Med. J. II: 1267 - 1272 (1956)

(18) TRUELOVE, S. C.:
Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium.
Brit. Med. J. I: 1437 - 1443 (1957)

(19) TRUELOVE, S. C.:
Systemic and local corticosteroid therapy in ulcerative colitis.
Brit. Med. J. No. 5171: 464 - 467 (1960)

(20) TRUELOVE, S. C.:
Relapsing ulcerative colitis.
Practitioner 185: 959-660 (1960)

(21) TRUELOVE, S. C.; and WITTS, L. J.:
Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis
Brit. Med. J. I, 387 - 394 (1959)

(22) ULRICH, B.:
Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt von Glukokortikoiden nach oraler Applikation.
Diss., 27.10.1965, Erlangen.

(23) VERMEULEN, A.:
Studies on metabolism ofprednisone, prednisolone, and Δ_1-4pregnandiene-3-11-dione-17α -20 ß -21-triol from urine of patients treated with prednisone.
Acta endocrinol. 23: 113-119 (1956)

(24) VERMEULEN, A.:
17 - ketosteroids after prednisone and prednisolone.
Lancet 273: 79 (1957)

(25) VERMEULEN, A., and CASPI, E.:
The metabolism of prednisolone by homogenates of rat liver.
J. Biol. Chem.: 233, 54 - 56 (1958)

(26) WALTER, K.:
Zur Bestimmung der 17 - Ketosteroide im Harn.
Klin. Wsch r. 30: 474 - 475 (1952)

(27) WOLF, F., ZICHA, L., BERGNER, D., POSER, G. und KLEYENSTEIBER, G.:
Untersuchungen über die Transcortinbindung mittels C^{14} - Hydrocortison.
10. Symp. Dtsch. Ges. Endocrinol., Wien 1963

(28) ZICHA, L.:
Sofort- und Dauertherapie mit neuen Glucocorticoid-derivaten.
Therap. Gegenw. 100: 213 (1961)

(29) ZICHA, L.:
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Resorption und Elimination von neuen Glucocorticoid-derivaten.
Vortr. 9. Kongr. Dtsch. Ges. Allergieforsch., Bad Lippspringe 1963

(30) ZICHA, L.:
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Ausscheidung von Glukokortikoiden und ihrer Metaboliten in die Galle.
Vortr. 5. Gastroententerologischer Fortbildungskurs, Erlangen 1964

(31) ZICHA, L.:
Die chron. Polyarthritis.
Vortr. ärztl. Fortbildungstagung, Würzburg 1965.

(32) ZICHA, L. in:
Klinische Laboratoriumsdiagnostik. München und Berlin 1959, Urban & Schwarzenberg . (Hrsg. HENNING, N.)
S. 570 - 574 und 581 - 582.

(33) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., BERGNER, D. und EYSELEIN, U.:
Clinical and experimental studies on 16-methylen-prednisolone-diethylamino-acetate.
Vortr. Int. Symp. on Adrenal Cortex and Adrenal Cortical Hormones, Ghent 1962

(34) ZIMMERMANN, W.:
Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten.
Berlin 1955, Springer - Verlag.

Zusammenfassung.

Bei insgesamt 27 stoffwechselgefunden Versuchspersonen erfolgten Harnkontrollen der neutralen 17 - Ketosteroide sowie der 17-ketogenen Steroide nach rektaler Applikation von 30, 60 und 90 mg Prednison. Ausserdem wurden dünnschichtchromatographische Untersuchungen bei einem Teil der entsprechenden Harne mit und ohne enzymatische Hydrolyse mittels ß- Glucuronidase und Arylsulfatase vorgenommen.

Von den applizierten Prednison - Dosen konnten semiquantitativ bei vorsichtiger Schätzung bis zu 3, 6 % im Mittel im Harn wiedergefunden werden. Ein wesentlicher Teil des Prednisons und seiner Derivate erscheint in konjugierter Form. Ausser Prednison selbst und der Prednison - Azetat - Fraktion konnten grössere Mengen Prednisolon (Tabelle 4) und vereinzelt „Prednisolon - Azetat" neben nicht näher analysierten Derivaten gefunden werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. N. HENNING
für die Übernahme des Referats und
Herrn Dr. med. L. ZICHA
für die Überlassung des Themas sowie
für seine freundliche Unterstützung
zu danken.

L e b e n s l a u f

Am 31. Januar 1934 wurde ich, das einzige Kind des Glasaugenherstellers Fritz Fleischhauer und seiner Ehefrau Ida, geb. Rüger, in Oeslau geboren. Dort ging ich auch in die Volksschule. Ab 1944 besuchte ich die Oberrealschule "Ernestinum" in Coburg bis zur Reifeprüfung im Jahre 1953. Mein Medizinstudium begann ich anschließend in Würzburg und setzte es nach vier Semestern in Erlangen fort. 1961 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im Kreiskrankenhaus Nabburg. Dort blieb ich auch nach der Approbation für weitere zweieinhalb Jahre als Assistenzarzt der internen und der chirurgischen Abteilung beschäftigt. Ich habe dabei reichlich praktische Erfahrung, insbesondere in der Chirurgie, der Anaesthesie und der Geburtshilfe sowie in der Notfallmedizin erworben.
Ab Oktober 1966 werde ich bis zum Abschluß der anaesthesiologischen Fachausbildung an die Zentrale Anaesthesie-Abteilung der Universität Erlangen gehen.

1958 habe ich meine liebe Frau Martha, geb. Leutheußer, geheiratet. Wir haben zwei Kinder; Michael mit fünf und Petra mit dreieinhalb Jahren. Unser drittes Kind erwarten wir im August.

Pfreimd, den 15.3.1966

BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5